Aus dem Städt. Krankenhaus Linden, Krankenhaus für Haut- u. Geschlechtsleiden. (Direktor: Prof. Dr. Stümpke)

Die praktische Bedeutung der Epicutanproben für endo- und exogene Antigene

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Georg Helm

aus Seelze-Hannover

Tag der Promotion: 6. 5. 1940

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

M 63

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. L. Kreuz

Referent: Prof. Dr. Frieboes.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die angeborene bzw. erworbene Ueberempfindlichkeit wird heute mit den verschiedensten Bezeichnungen, wie Anaphylaxie, Idiosynkrasie, Atopie, Allergie usw. belegt, je nach Einstellung der einzelnen Forscher. Es würde den Rahmen der Arbeit überschreiten, wenn man auf die Entstehung und Berechtigung dieser einzelnen Benennungen weiter eingehen wollte. Die Unterscheidung zwischen Idiosynkrasie einerseits und Allergie bzw. Anaphylaxie andererseits ist beim jetzigen Stande unseres Wissens nicht mehr so scharf durchzuführen wie früher. Früher verstand man unter Idiosynkrasie eine scheinbar angeborene konstitutionelle Veranlagung des Organismus, während man in der Allergie die Ueberempfindlichkeitsreaktion begriff, die erst im Laufe des Lebens erworben wird.

Heute wissen wir durch die Arbeiten von Bloch, daß dieser Unterschied nicht mehr zu Recht besteht. Soviel kann aber doch gesagt werden, daß der Ausdruck Allergie ein umfassender und übergeordneter Begriff für alle veränderten Reaktionsformen ist, weil im allgemeinen auch die angeborene Ueberempfindlichkeit darunter verstanden wird. Während manche Autoren streng an einem Unterschied zwischen angeborener und erworbener Ueberempfindlichkeit festhalten, so vertreten einige den Standpunkt, daß ein prägnanter Unterschied nicht festgestellt und gefunden werden kann. Beides sind funktionelle Störungen in unserem Gesamtorganismus, die die krankhaften Veränderungen hervorrufen.

Man faßt heute die Haut als ein selbständiges Reaktionsorgan auf, das unseren Betrachtungen gut zugänglich ist und in Abhängigkeit zu den beiden gekoppelten Systemen des sympathischen und des parasympathischen Nervensystems und des endocrinen Apparates steht. Gerade bei den Hautveränderungen, die durch Medikamente hervorgerufen werden, bedeutet die Anwendung des Allergiebegriffes einen wichtigen erkenntnistheoretischen und therapeutischen Fortschritt.

Die allergische Reaktionsfähigkeit der Haut ist durch zwei charakteristische Ausdrucksformen gekennzeichnet:

Durch die Ueberempfindlichkeit des Gefäßapparates, als deren Prototyp wir die Urticaria ansprechen, oder des parenchymatösen Apparates der Haut, dessen typischer Vertreter das Ekzem ist. Für das Zustandekommen einer ekzematösen Reaktion hat die Ueberempfindlichkeit eine steigende Bedeutung erlangt. Von großer Wichtigkeit ist, was auch in der modernen Ekzemforschung immer wieder betont wird, daß das Ekzem keine einheitliche Aetiologie aufweist. Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß zum Zustandekommen eines Ekzems zweierlei gehört: Der Ekzemreiz und ein auf diesen Reiz typisch eingestelltes Hautorgan. Damit rückt das Ekzem in den Kreis der sogenannten Ueberempfindlichkeitserkrankungen.

Wir können das Ekzem daher nicht als Krankheitseinheit auffassen, sondern lediglich als eine Ausdrucksform, die dann zustande kommt, wenn ein spezifischer Reiz das auf ihn abgestimmte Hautorgan trifft. Das Ekzem ist also lediglich ein Symptomenbild, das noch nichts über irgendwelche ursächlichen Dinge aussagt. Die Diagnose Ekzem läßt noch vollständig offen, ob im vorliegenden Falle von innen oder von außen chemische Einwirkungen, physikalische Reize oder geformte Krankheitserreger das Krankheitsbild veranlassen.

Das Bild der Urticaria ist charakterisiert durch akut auftretende Quaddeln, verbunden mit sehr lästigem Juckreiz bei unverletzter Oberhaut; nach Rohrbach der Typus einer allergischen Hautkrankheit, die biologisch als Ueberempfindlichkeit des Gefäßapparates aufzufassen ist, wobei Veränderungen der Kapillarendothelien eine besondere Rolle spielen. Die Schädigung kann von außen kommen oder durch besondere Veränderungen im Organismus ausgelöst werden. Bei Individuen mit überempfindlicher Haut wird z. B. auf dem Wege über den Magen- und Darmtraktus die Reizschwelle überschritten und wir sehen als Kapillarreaktion das typische Krankheitsbild der Urticaria.

Das Wesen jeder allergischen Reaktion ist nach unserer Auffassung die Bildung von spezifischen Körpern — Antikörper.

Die Produktion der spezifischen Antikörper ist eine vitale Funktion gewisser Organe oder verschiedener Zellbezirke auf einen ein- oder mehrmaligen Anreiz von bestimmten Stoffen, die in chemischer Hinsicht außerordentlich verschieden sein können, das eine gemeinsam haben, daß sie die Bildung von Antikörpern auszulösen vermögen. Ob die Antikörper bei ihrer Entstehung in den Zellen haften bleiben, oder ob sie von der Zelle zum Teil abgestoßen werden und in den Säftestrom als freie Antikörper übertreten, ist nicht bekannt. Für uns ist daher die Bildung der spezifischen Antikörper das Wesentliche des allergischen Reaktionstypus, wobei uns das Phänomen selber noch rätselhaft ist.

Man kann sich auf Grund der heutigen biologischen Kenntnisse kaum vorstellen, wie der Organismus auf so zahlreiche und so absolut verschiedene Substanzen mit Gegenstoffen zu antworten vermag, denn beim Zusammentreffen mit dem Antigen kann ja der Gegenstoff gerade nur mit diesem eine Bindung eingehen. Wenn wir also einen Organismus oder ein Gewebe sensibilisieren, so heißt das nichts anderes, als durch Zufuhr des Antigens die Produktion der Antikörper anzuregen.

Die moderne dermatologische Diagnostik hat uns für die Erkennung des sogenannten Antigens hauptsächlich zwei Möglichkeiten in die Hand gegeben: Die eine ist die Zuführung des betreffenden Antigens in intracutaner Form die andere die epicutane Zufuhr der sog. Läppchenprobe.

Die erworbene Veranlagung der Haut zur Ekzembereitschaft ist zunächst an die Epidermis gebunden. Bei dem Versuch, die Ekzemreaktion künstlich hervorzurufen, hat man nur Erfolg, wenn man in Form der epicutanen Läppchenproben die Oberhaut mit dem Reizstoff in Verbindung bringt.

Die andere, urticarielle Form der Ueberempfindlichkeit ergibt sich aus der intracutanen Prüfung mit Extrakten aus Reizstoffen. 0,1 ccm Kopfschuppenmaterial, wäßrig ausgezogen und intracutan in die Haut eingeführt, ergibt bei normal reagierender Haut eine kleine, etwa linsengroße Erhebung, die als Quaddel bestehen bleibt. Bei überempfindlicher Haut dagegen weitet sich die Quaddel

innerhalb weniger Minuten aus: Es bilden sich unter Umständen ausgedehnte zusammenhängende Erhebungen, die gelegentlich mit gerötetem Hof umgeben sind. Solche Quaddeln sind Kennzeichen dafür, daß der betreffende Organismus gegenüber dem eingeführten Reizstoff mit seinem Hautgefäßnervensystem außerordentlich stark reagiert. Auch auf Verabfolgung von nur Spuren von Reizstoffen kommt es zu starker Gefäßerweiterung mit Flüssigkeitsaustritt. Es gelingt aber in der Regel nicht im Bereich der Quaddel eine Ekzemreaktion auszulösen. Durch die intracutane Injektionsprobe wird ein anderer Ueberempfindlichkeitsmechanismus in Tätigkeit versetzt. Es ist noch nicht klargestellt, wie weit bei länger dauernder epicutaner Einwirkung eines Reizes beide Reaktionsformen, die zelluläre Epidermisreaktion und die vaskuläre Reaktion der Cutis nebeneinander verlaufen und sich dabei gegenseitig beeinflussen.

Diese zwei genannten Reaktionsformen der Haut finden wir bei den Toxikodermien nach Hg, Salvarsan, Chinin und anderen Stoffen, wir sehen sie meistens nach subkutaner oder intravenöser Zuführung, seltener nach innerlicher Darreichung oder nach äußerlicher Anwendung. Uns interessiert in erster Linie das Salvarsan und seine schädigenden Einwirkungen auf die Haut. Ehrlich selbst hat schon geraten Hautprüfungen mit Salvarsan anzustellen, um schwere Hautschäden zu vermeiden. Schon damals konnte er zeigen, daß gerade Neosalvarsan selbst in stärkster Verdünnung (0,0001 Altsalvarsan und 0,00015 Neosalvarsan in 0,1 ccm Wasser) auf der Haut als Testprobe unbrauchbar sei wegen seiner primärtoxischen Wirkung.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß für die Beurteilung der uns hier interessierenden Frage vor allem die Läppchenprobe in Frage kommt; sie ist deswegen in der Praxis vorzuziehen, weil bei der intracutanen Methode als neue Fehlerquelle der Reiz der Injektion als solcher hinzukommt.

Leider hat die Erfahrung erwiesen, daß die Hautproben sehr häufig bei der Diagnostik von Salvarsanschäden versagen. Womit hängt dieses zusammen? Betrachtet man vom biologischen Standpunkte aus die Wirksamkeit der

Läppchenproben, so ist es klar, daß sie über Salvarsanverträglichkeit keinen sicheren Aufschluß geben können: Das in die Blutbahn injizierte Salvarsan muß eine andere Wirkung auf die Haut ausüben, als das in Lösung auf die Haut gebrachte und die beiden grundsätzlich verschiedenen Applikationsarten müssen daher auch zu verschiedenartigen Veränderungen an der Haut führen.

Wir hatten einleitend gesagt, daß das Ekzem heute in den Kreis der Ueberempfindlichkeitserkrankungen gerückt ist. Es ist die Frage zu stellen, ob der Ekzemkranke von Geburt aus ein Ekzematiker ist oder ob sich erst im Laufe des Lebens eine Ueberempfindlichkeit einstellt. Wir wissen heute, daß eine angeborene Ueberempfindlichkeit gegenüber manchen Ekzemreizen wohl vorkommt, daß aber in der Praxis sich sehr viel häufiger die Ueberempfindlichkeit durch irgendwelche Vorgänge des täglichen Lebens, Einflüsse des Berufes oder dergl. ausbildet. Das beste Beispiel dafür ist die Primelerkrankung. Durch die Untersuchungen Bloch's und seiner Mitarbeiter wurde festgestellt, daß nahezu jeder Mensch durch häufige Berührung mit dem Primelgift allmählich eine Ueberempfindlichkeit erwirbt, so daß er nach erfolgter Sensibilisierung mit allen jenen Zeichen antworten kann, die bei der Primelerkankung in mannigfaltiger Form auftreten.

Die Möglichkeit der Sensibilisierung kann durch äußere und innere Ursachen bedingt sein. Als äußere Ursachen kommen, wie schon erwähnt, Einflüsse des Berufs und Vorgänge des täglichen Lebens in Frage. Zu den inneren Ursachen zählen wir heute die Sensibilisierungsmöglichkeiten vom Blutwege und Darmkanal aus. Diese beiden Möglichkeiten der äußeren und inneren Sensibilisierung können noch unterstützt werden durch eine besondere Disposition der Haut, z. B. eine besonders leichte Durchlässigkeit für schädliche Stoffe, eine erworbene oder ererbte Porosität, ferner durch allgemeine Erkrankungen und vor allem durch Stoffwechselanomalien.

Nur in den seltensten Fällen liegt die Aetiologie eines Ekzems klar zutage, es ist das auslösende Agens oft sehr schwer zu bestimmen. Wir erfahren die Art des Stoffes mit mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit aus der

Anamnese, öfter durch Zufall, am ehesten durch sorgfältige Untersuchungen — Hautproben —. Oft ergeben sich schon auf Grund der Anamnese zahlreiche Möglichkeiten nebeneinander. Je vielseitiger und uncharakteristischer die Tätigkeit des Patienten ist, umso schwerer ist auch die Analyse des Ekzems, wie wir es bei Haus- und Büroangestellten, bei ungelernten Arbeitern, bei Privatleuten, namentlich auch bei Hausfrauen sehen.

Die Entwicklung und der Grad der Ueberempfindlichkeit können verschieden sein. Die zunächst nur gegen eine einzige Substanz vorhandene Ueberempfindlichkeit tritt bald auch gegen andere Noxen auf, schließlich kann die Haut so reaktionsbereit werden, daß sie nicht nur auf den primärtoxisch wirkenden Stoff sondern auch auf andere Stoffe (Seife, Wasser), ja sogar thermische Reize mit einem Ekzem antwortet. Es entwickelt sich aus der Monovalenz die Polyvalenz, die nach mehr oder weniger langer Zeit zur Monovalenz und dann zum Status normalis zurückkehrt. Die Abheilung der Ekzeme erfolgt also auf dem Wege der Desensibilisierung, d. h. durch langsame Gewöhnung und damit Ueberwindung der pathogenen Wirkung der schädigenden Substanzen.

Bei den Proben auf spezifische Ueberempfindlichkeit benutzen wir möglichst die Originalsubstanz, die beim Patienten die Sensibilisierungsreaktion ausgelöst hat. Natürlich spielt die Konzentration eine große Rolle dabei. Unverdünnte Stoffe kommen daher in der Regel nicht in Frage, da sie schon bei Gesunden Reizungen hervorrufen können, z. B. Jodtinktur und Krotonoel, wie aus Konzentrationstabellen hervorgeht.

Meistens ist es unmöglich, alle Voraussetzungen zu treffen und alle Bedingungen einzuhalten, unter denen ein Patient mit den ekzematogenen Stoffen, z. B. im Gewerbebetrieb in Berührung kommt. Ekzemproben stellen ja einen akuten Reiz dar, ein chronischer Reiz ist sehr viel schwieriger im Experiment nachzuahmen, und wir wissen, daß die Chronizität des Reizes von entscheidendem Einfluß auf das Zustandekommen der Ekzemreaktion ist. Beim Gewerbeekzem spielt außerdem die Kombination des einwirkenden Stoffes mit anderen Faktoren z. B. starke

Hitze, Feuchtigkeit, chemische Einwirkungen von Gasen usw. eine große Rolle.

Die Technik der Anlegung der Läppchenproben gestaltet sich folgendermaßen:

Die Läppchenproben werden auf eine normale nicht erkrankt gewesene Hautstelle gelegt. Als Hautstellen sind besonders Brust, Bauch, Rücken, Außenfläche der Oberarme, Streck- und Innenseite der Oberschenkel geeignet. Wir vermeiden Hautpartien, die bei Bewegungen und während des Schlafes Reizungen durch Reiben oder Druck ausgesetzt sind. Die zu prüfende Substanz wird auf ein quadratisches Mulläppchen (etwa 3—4 Lagen)) oder in ein Stückchen Lint von etwa 1,3 mal 1,3 cm Größe aufgetragen. Bei Lösungen nimmt man etwa 0,2 ccm, bei festen Stoffen oder Salben ein etwa erbsengroßes Quantum, wobei zu beachten ist, daß die Mengen immer gleich groß sind, da die Menge der zur Einwirkung kommenden Substanz die Stärke der entstehenden Hautreaktionen oft wesentlich beeinflußt. Ueber das Läppchen legt man ein Stückchen wasserdichten Stoffes oder dünne Cellophanhaut, die das Mulläppchen überall $^1/_2$—1 cm überragt. Durch Heftpflaster wird dann völliger Abschluß und genügender Halt auf der Haut erzielt. Bei gefenstertem Heftpflaster oder Cellophanverwendung ist es möglich, den Ablauf der Reaktion zu beobachten. Nach 24 Stunden wird die Reaktion durch Vergleich mit der gesunden Haut abgelesen.

Um den Ausfall der Hautreaktion zu verstärken hat Naegeli empfohlen, die Hornschicht abzukratzen, Freund gibt zu der zu prüfenden Substanz einen Zusatz von 1 bis 5 % Acidum salicylicum, um eine Aufweichung der Hornschicht zu erreichen. Stauffer weist darauf hin, daß die Verstärkung der Hautproben durch Verwendung von Salicylsäure gegenüber der mechanischen Aufrauhung den Vorteil der Asepsis und Schmerzlosigkeit habe. Ohne Zweifel werden auf diese Weise manchmal ganz geringfügige Ueberempfindlichkeiten aufgedeckt, d. h. solche Reaktionen ausgelöst, die nahe an der Grenze der normalen Empfindlichkeit liegen. Je geringfügiger aber die nachgewiesene Ueberempfindlichkeit ist, umso schwerer wird man ein Urteil über den Zusammenhang der positiven Reaktion und der in Frage stehenden Krankheit be-

kommen. Wir verzichten auf jede Verstärkung der Proben wegen der Möglichkeit unspezifischer Reaktionen und der Gefahr der Sensibilisierung.

Die positiven Reaktionen der Läppchenproben teilen wir in vier Gruppen ein:

1. Einfache Rötung,
2. Rötung, Schwellung mit Knötchen,
3. stärkere Rötung mit Schwellung und Bläschenbildung, die sich
4. zu hochgradiger Entzündung mit Blasenbildung steigern kann.

Je nach Stärke der Reaktion bezeichnen wir sie auch mit + bis ++++.

Es erhebt sich nun die Frage, welche Punkte bei der Bewertung der Hautproben zu berücksichtigen sind, und wieweit Täuschungen unterlaufen können. Es ist grundsätzlich zu unterscheiden, ob die Proben angestellt werden erstens auf der gesunden Haut eines Ekzemkranken, zweitens auf der ekzemkranken Haut selbst und drittens auf gesunder, früher an Ekzem erkrankter Haut. Der positive Ausfall kann je nach der Lokalisation verschieden sein, da die Proben häufig auf ekzemkranker Haut noch positiv ausfallen, wenn sie auf gesunder Haut bereits negativ sind, und oft eine akute Reizung des Ekzems nach sich ziehen.

Mahler und Walter untersuchten, ob Fieber und vermehrte Schweißbildung imstande sind, den Reaktionsausfall zu beeinflussen. Sie fanden, daß Hochfiebernde eine deutlich nachweisbare, unspezifische Steigerung der Reaktionsfähigkeit zeigten, während starke Körperschweiße bei normaler Temperatur den Ausfall der Läppchenproben nicht veränderten. Theoretisch können Unterschiede in dem Ausfall der Läppchenproben bedingt sein durch Empfindlichkeitswellen, bei denen Beziehungen zur Jahreszeit, zu atmosphärischen Schwankungen, zu menstruellen Zyklen, zu endokrinen Ausschüttungen und zu Ernährungseinflüssen eine Rolle spielen. Diese verschiedenen Faktorén können sich so durchkreuzen und verstärken, daß es unmöglich wird, den einzelnen zu erfassen oder in seinem qualitativen Einfluß abzumessen.

Am städtischen Krankenhaus Linden führten wir an 309 Patienten Salvarsanläppchenproben aus. Wir verfolgten mit diesen Salvarsanproben rein praktische Ziele, um Beziehunger zwischen dem Ausfall der Reaktionen und der Verträglichkeit der Kur festzustellen. Verwendet wurden gleichzeitig:

Neosalvarsan, Myo-Salvarsan, Natrium-Salvärsan und Neosilber-Salvarsan.

Die Kranken, Syphilitiker im ersten und zweiten Stadium, standen am Beginn einer antiluetischen Kur, d. h. 183 Patienten waren noch nie, die restlichen 126 Patienten schon mit Salvarsan behandelt worden und zwar standen:

43	Patienten zu	Beginn der	2. Kur
39		„	3. „
24		„	4. „
10		„	5. „
5		„	6. „
2		„	7. „
1		„	8. „
1		„	9. „
1		„	14. „
= 126	Patienten		

Von den 309 Patienten zeigten 153 positive Reaktionen, davon wiederum reagierten 24 Patienten polyvalent und 129 monovalent. Auffallend ist, daß bei den monovalenten Patienten allein 127 auf Neosalvarsan positiv reagierten und nur zwei auf Natrium-Salvarsan. Bei den 24 polyvalenten Patienten war in jedem Falle auch die Probe mit Neosalvarsan positiv.

12	Patienten reagierten positiv	auf Na- u. Neosalvarsan
3	„	Myo- u. Neosalvarsan
5	„	Neosilber u. Neosalvarsan
4	„	Na., Neosilber u. Neosalvarsan.

Trotz der positiven Hautproben auf Neosalvarsan vertrugen von den 126 Patienten 99 die nachfolgende antiluetische Kur überraschender Weise gut, von den 24 polyvalenten Patienten

15 gut, 9 schlecht.

Insgesamt haben also von 153 Patienten mit positiven Hautproben 114 (75 %)) die Kur gut vertragen. 37 Patienten erwiesen durch positive Hautreaktion die Nichtverträglich-

keit des Salvarsans. So reagierten 5 Patienten mit einer Salvarsandermatitis, 32 Kranke zeigten vasomotorische Symptome, Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber, Juckreiz und Herzbeklemmungen. Während wir gezwungen waren, bei den 5 Patienten mit der Salvarsandermatitis die Kur abzubrechen, gelang es in den 32 Fällen durch Wechsel des Präparates, durch Zusatz von Afenil oder Septojod, durch vorsichtige Dosierung und sehr langsame Injektion die antiluetische Kur zu Ende zu führen. Da wir nur bei 5 unserer Patienten (3 %), die mit starken positiven Reaktionen auf unsere Läppchenprobe geantwortet hatten, eine Salvarsandermatitis beobachteten, so können wir wohl bei diesen eine konstitutionelle idiosynkrasische Ueberempfindlichkeit gegen Salvarsan annehmen.

Eine negative Hautreaktion bei der Läppchenprobe mit den Salvarsanpräparaten zeigten 156 Patienten. Unter diesen vertrugen 131 Patienten die Kur gut, 25 dagegen schlecht, jedoch war es möglich, bei diesen durch Wechsel des Präparates und Zusätze (s. o.)) die Kur zu Ende zu führen; eine Salvarsandermatitis trat bei diesen Fällen nicht auf. Es kamen:

95	Patienten zur	1. Kur
19	„	2. „
16	„	3. „
14	„	4. „
4	„	5. „
3	„	6. „
2	„	7. „
1	„	8. „
1	„	9. „
1	„	14. „

In 84 % der Fälle ist also bei negativen Hautproben die Kur gut vertragen worden. In 16 % der Fälle zeigte sie zwar eine Nichtverträglichkeit, ohne daß die Kur nicht hätte zu Ende geführt werden können.

Betrachten wir dagegen diejenigen Patienten, die mit deutlichen positiven Hautreaktionen später eine Salvarsankur anstandslos vertragen haben, so kommen wir bei den vorhin angeführten Zahlen zu 75 % Versager. In 3 % aller Fälle hätte uns der starke Ausfall der Teste auf eine ebenso starke Salvarsan-Ueberempfindlichkeit hinweisen

können, dementsprechend sahen wir bei den 5 Patienten das Auftreten einer Salvarsandermatitis.

Bei diesen Zahlenergebnissen können wir keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen dem Ausfall der Testreaktionen und der klinischen Verträglichkeit der Salvarsanpräparate ableiten. So wertvoll es auch wäre, auf diesem Wege eine Salvarsanüberempfindlichkeit aufzudecken, d. h. Patienten dadurch vor Schaden zu bewahren, so fehlt der Methode vorerst noch die praktische Bedeutung.

Birnbaum schreibt in einem kritischen Ergebnisbericht, daß der Ausfall der intracutanen und cutanen Hautprüfungen mit Salvarsan keinen sicheren Rückschluß auf die Verträglichkeit des Mittels bei Einverleibung in die Blutbahn gestatte. Nach Birnbaum seien zahlreiche Fälle bekannt, in denen die Hautprüfung positiv ausgefallen ist vor jeglicher Salvarsanzufuhr, eine spätere Kur aber anstandslos vertragen wurde und auch umgekehrt.

Camon, Benson und Karelitz untersuchten 256 Personer mit 1586 intracutanen Proben, Syphilitiker mit Alt-, Neo- und Silbersalvarsan. Eine gesetzmäßige Beziehung zwischen dem Ausfall der Reaktionen und der klinischen Verträglichkeit der Medikamente konnte nicht festgestellt werden. Die Einteilung des Untersuchungsmaterials in verschiedene kleine Gruppen ergab zwar für Kranke mit Salvarsandermatitis den höchsten Prozentsatz positiver Hautproben (48,7 %), jedoch lehnen es die Verfasser ab, aus diesen Zahlen für die Praxis einen Nutzen zu ziehen.

Schreiner führte an 150 Patienten, die vorher noch nicht mit Salvarsan behandelt worden waren, Intracutan- und Läppchenproben aus. Das Resultat war bei 148 Patienten negativ und nur zweimal nach 24 Stunden konnte eine Spätreaktion festgestellt werden. Im Gegensatz dazu war das Resultat bei Patienten mit einer Salvarsanschädigung. Von 20 Patienten reagierten 18 positiv.

Um die Erkennung des Antigens auch bei anderen Hautaffektionen — vorwiegend beim Ekzem — zu erforschen, führten wir ferner bis zum 1. April 1938 Läppchenproben an 269 Hautkranken, vorwiegend Ekzematikern aus, deren Hauterscheinungen abgeheilt waren. Bei 70 Patien-

ten, bei denen sich bei der Befragung ein für die Affektion anzuschuldendes Agens nicht finden ließ, führten wir die Bloch'schen Proben durch und verwendeten Teststoffe, die sich als besonders häufig sensibilisierend für die Haut erwiesen haben.

Die Bloch'schen Proben setzen sich aus folgenden Stoffen und in folgender Konzentration zusammen:

1. Ol. Therebinthin. 5,0—01. Olivar. ad 50,0
2. Resorcin 1,0 : 50,0
3. Chinin hydrochl. 0,5 — Spirit. dil. ad 50,0
4. Formol 1,75 — Aqua dest. ad 50,0
5. Sublimat 1 : 1000
6. Tinct. Jodi.
7. Tinct. Arnicae
8. Ol Crotonis 0,1. — Ol Olivar ad 10,0.

Die 70 Patienten reagierten folgendermaßen:

Diagnose	negativ	positiv	monovalent	polyvalent
Akutes Ekzem	25	6	2	4
Chron. Ekzem	9	8	6	2
Neurodermitis	6	4	3	1
Seborrh. Ekzem	4	1	—	1
Dermatitis	1	—	—	—
Ichthyosis	1	—	—	—
Erythema exudat. multiform.	1	—	—	—
Urticaria	1	—	—	—
Exanthem	1	1	—	—
Skabies	—	1	1	—

49 Patienten reagierten absolut negativ, 21 (30 %) positiv. In diesen 30 % der Fälle fanden wir also Stoffe, die sensibilisierend auf die Haut eingewirkt haben können, ohne daß wir wissen, ob die Patienten mit diesen Stoffen je in Berührung gekommen sind. 12 Patienten reagierten monovalent, 9 zeigten eine Polyvalenz. Am häufigsten fielen die Hautproben mit Crotonoel, Jod und Sublimat positiv aus. Nachfolgende Tabelle gibt die Häufigkeit der Substanzen wieder:

1.	Crotonoel	8mal	positiv
2.	Jodtinktur	7mal	„
3.	Sublimat	7mal	„
4.	Arnicatinktur	6mal	„

5.	Resorcin	4mal	„
6.	Ol. Therebint.	3mal	„
7.	Formol	3mal	„
8.	Chinin hydrochl.	—mal	„

Bei 94 Patienten, bei denen nicht ganz bestimmte Angaben über auslösende Stoffe gemacht werden konnten, führten wir neben Bloch'schen noch spezifische Hautproben durch, das sind Proben mit denjenigen Stoffen, die aus der Anamnese und der Arbeitstätigkeit als wahrscheinliche Exoantigene in Frage kommen.

Von unseren 94 Patienten reagierten 50 absolut negativ, 44 positiv, das sind 47 %.

Diagnose	negativ	positiv	monovalent	polyvalent
Chron. Ekzem	9	9	6	3
Akutes Ekzem	30	31	15	16
Erythrodermie	1	—	—	—
Neurodermitis	5	4	4	—
Hydroa vacciniformia	1	—	—	—
Dermatitis	2	—	—	—
Urticaria	1	—	—	—
Akne	1	—	—	—

Bei den Bloch'schen Proben war Jod wiederum am häufigsten positiv.:

Jodtinktur	12mal	positiv
Arnicatinktur	8mal	„
Sublimat	7mal	„
Resorcin	4mal	„
Chinin hydrochl.	4mal	„
Crotonoel	2mal	„
Formol	1mal	„

Die spezifischen Stoffe, die wir als positiv heraustesten konnten, sind zusammen mit den folgenden Untersuchungsergebnissen angegeben.

Bei den restlichen 105 Patienten, deren Anamnese auf bestimmte Stoffe hinwies, führten wir nur spezifische Hautproben durch. Es reagierten 50 Patienten absolut negativ, 55 dagegen zeigten positive Ergebnisse, das sind 52 %.

Diagnose	negativ	positiv	monovalent	polyvalent
Akutes Ekzem	37	43	17	26
Chron. Ekzem	4	2	2	—
Komedonen	—	1	—	1
Neurodermitis	2	2	2	—
Pruritus (tox)	—	1	—	1
Furunkulose	1	—	—	—
Skabies	—	1	1	—
Folliculitis capitis	—	1	1	—
Urticaria	1	3	—	3
Dermatitis	1	1	1	—
Psoriasis	3	—	—	—
Trychophytiasis	1	—	—	—

Folgende Stoffe konnten wir als positiv heraustesten. Die nachstehende Zahl hinter den Stoffen zeigt jedesmal die Häufigkeit der vorgekommenen Reaktion an:

Schmierseife	9mal
Bohnerwachs	5mal
Kernseife	3mal
Persil	7mal
Soda	2mal

Abkömmlinge des Petroleums:

Benzin 8mal, Terpentin 5mal. Putzoel 69 %ig, einfaches Putzoel, Tranoel, Oel unter 300 Grad siedend, Dunkeloel Nr. 064, Aral II, Petroleum, Brennflüssigkeit, Wollfett, Reinigungsfett, Benzol, Oleum Therebint, Naphtapetroleum, Naphtabenzin, Eukalyptusoel, 4 Petroleum : 1 0,1 Terpentin-Ersatz (3mal),) Naphta, Leistoel, Oel unter 300 Grad siedend (je 1mal)

Farben:

Mennige, Ducofarbverdünnung, Idovernollackfarbe, weiße Malerfarbe nach Dr. Scherrl, schwarze Lackfarbe, rotbraune Oelfarbe, Mennige I (2mal), Mennige II (2mal), rote Oelfarbe, feldgraue Oelfarbe, Politur.

Hg. praecipitat. alb., Sublimat 1 : 1000, Lysoform, Cuprex, Pellidolvaseline 2 %, Carbollösung 10 %. Togal, Novalan, Roggenmehl, Weizenmehl, Ammoniak (4mal), Streumehl, Schwefelsäure 3 % u. 10 %.

Marmorzement, Sidol, Chromlösung, Nickellösung, Seifenpulver, Hausallergene nach Storm v. Leeuwen, Salzsäure, Kalkstickstoff, Zement, Nickelsalzlösung mit Schwefelsäure angesäuert, Bleinitrat, Fixiernatron, Graphitschmiere I. u. II, Ziegeleiton feucht, Glaserkitt, Primeln, Geranien, Quecksilber, Leimlösung, Filz, Filz + Appretur, Appretur, Opinol, Nahrungsmittelallergene, Milch, Ammoniakwasser 10 %, Eichenrindenextrakt, Kupfersulfat, Fleisch, Fisch, Vegetabilien, Zwiebelextrakt und Kaktusprobe (je einmal).

Fast alle Autoren, die über Reihenuntersuchungen mit Läppchenproben berichten, gehen so vor, daß sie sämtliche Ekzemkranke gleichmäßig mit einer konstanten Zahl von ekzematogenen Substanzen durchtesten. Bloch beschränkte sich auf 8 Substanzen; im Laufe der Zeit nahm die Zahl der Proben zu, und Zündel stellte durchschnittlich 90 Ekzemproben bei jedem Ekzemkranken an.

Wir haben uns nur in denjenigen Fällen entschlossen die Bloch'schen Proben auszuführen, in denen wir aus der Anamnese überhaupt keinen Anhalt für einen Reizstoff finden konnten; in der Regel werden bei uns durchschnittlich nur 2—5 Hautproben ausgeführt.

Bloch untersuchte als erster 1130 Patienten, davon 797 Gesunde und 333 Ekzematiker. Es wurden alle Ekzemformen außer Ekzema seborrhoicum geprüft. Trotz Erwägung aller Fehlerquellen leitete er folgende Resultate ab:

Ekzematiker reagieren in 35 % positiv,
Nichtekzematiker in $5^1/_2$ %,

total negativ reagieren:

Ekzematiker in 54 %,
Nichtekzematiker in 90 %.

Blumenthal untersuchte 476 Fälle, die gleichmäßig mit 29 Testsubstanzen geprüft wurden, davon 110 Patienten anscheinend mit normaler Haut (Gonorrhoe-Lues). Bei diesen zeigte sich 4mal ein positives Resultat. Das entspricht etwa den Ergebnissen Bloch's (5 % latente Ekzematiker). Die akuten Stadien des Ekzems zeigten etwa 89 %, die chronischen Formen 70 % positiver Reaktionen. Die gleichen Ergebnisse erhielt Zündel bei Berufsekzematikern mit durchschnittlich 74 % bei Frauen und 85 % bei Männern.

Es ist natürlich, daß je größer die Zahl der Proben ist, desto größer die Aussicht positive Reaktionen zu erhalten.

W. Schmidt, Berlin, der bei 200 Patienten Testproben mit Substanzen, die nach ihrer Anamnese in Frage kamen — sie entsprechen unseren spezifischen Hautproben — ausführte, erhielt 38,5 % positive Resultate.

Berücksichtigen wir unsere 3 Arten von Testproben: Salvarsan — Bloch'sche — und spezifische Hautproben,

so kommen wir zu ganz verschiedenen Resultaten. Die Hautproben, die sich auf ein endogenes Antigen — das Salvarsan — beziehen, haben das geringste Ergebnis = 3 %. Da uns nur in 3 % aller Fälle der starke Ausfall der Proben auf eine ebenso starke Ueberempfindlichkeit des Körpers gegen Salvarsan hätte hinweisen können, so müssen wir eine gesetzmäßige Beziehung zwischen dem Ausfall der Reaktion und der klinischen Verträglichkeit des Mittels ablehnen, wie es Camon, Benson, Karelitz, Schreiner und Birnbaum bereits getan hatten. Im Gegensatz dazu haben das beste Resultat mit 52 % diejenigen Hautproben, die sich auf ein exogenes Antigen und zwar auf ein spezifisches beziehen. Dieses Resultat liegt um etwa 15 % höher als diejenigen Bloch's mit 35 % und W. Schmidt's mit 38,5 %.

Mit Hilfe der Bloch'schen Proben konnten wir 38 % positive Resultate heraustesten. Die hohen Prozentzahlen von 70—85 %, die Blumenthal und Zündel mit 29—90 Tostproben erhielten, konnten wir natürlich mit nur 8 Testsubstanzen nicht erhalten, da bei einer größeren Zahl von Proben auch eine größere Aussicht besteht, positive Reaktionen zu erhalten.

Die Patienten, die gleichzeitig mit spezifischen und Bloch'schen Proben getestet wurden, ergaben 47 % positive Resultate. Dieses Ergebnis entsprach auch unseren Erwartungen, da es höher sein mußte, als die nur mit den Bloch'schen und niedriger als die ausschließlich mit spezifischen Hautproben ausgeführten Teste.

Es läßt sich ferner feststellen, daß als günstigstes Resultat gerade die Hälfte der allergischen Ekzeme bei epicutaner Prüfung mit dem beschuldigten Allergen positiv reagiert.

Wenn Hautproben nicht gelingen, so ändert das nach Stümpke nichts an der Bedeutung solcher Forschungen und nichts an der Möglichkeit, auf diesem Gebiete in Zukunft weiter Neuland zu gewinnen. Hier bietet sich zum ersten Male die Aussicht, die bisher in der Hauptsache symptomatische bzw. empirische Ekzemtherapie durch eine biologisch gerichtete — Sensibilisierung — Desensibilisierung zu ergänzen.

Zusammenfassung.

Die Erkennung des Antigens bei Toxicodermien und Ekzemen erfolgt heute mit Hilfe der epicutanen Proben. — Die Testungen im städtischen Krankenhaus Linden an 309 Luetikern im 1. und 2. Stadium mit den üblichen Salvarsanpräparaten vor einer antiluetischen Behandlung ergaben bei 153 Patienten positive Reaktionen, wobei trotz der positiven Teste 148 Patienten die nachfolgende Kur gut vertrugen und nur 5 Patienten mit einer Salvarsandermatitis antworteten.

Eine praktische Bedeutung kann aus diesen Zahlen nicht abgeleitet werden, dasselbe geht auch aus den angegebenen Resultaten in dem mir erreichbaren Schrifttum hervor.

Die Testungen an 269 Hautkranken, vorwiegend Ekzematikern, ergaben mit Hilfe der Bloch'schen Proben 38 %; mit Hilfe der Bloch'schen und spezifischen Proben 47 % und mit ausschließlich spezifischen Proben 52 % positive Resultate. — An Hand des Schrifttums schwanken die positiven Resultate für Ekzematiker zwischen 35 % und 85 %.

Dieser modernen Diagnostikmethode zur Erkennung des Antigens bei Ekzematikern ist eine praktische Bedeutung zuzuschreiben.

Am Ende dieser Arbeit ist es mir eine selbstverständliche Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Stümpke für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank zu sagen.

Literatur.

Bettmann, S.: Ekzemproben an der Haut. Med. Welt 1932, S. 41—44.

Bloch, Br.: Referat über Ekzem: Pathogenese. Arch. f. Dermat. 145, 34—82, 1924.

— Allergie, Anaphylaxie und Idiosynkrasie in der Dermatologie. Klin. Wochschr. 1928 S. 1065—1096 und 1113—1118.

Bloch, Br. u. A. Steiner-Wourlisch: Willkürliche Erzeugung der Primelüberempfindlichkeit beim Menschen und ihre Bedeutung für das Idiosynkrasiproblem. Arch. f. Dermat. 1926 Bd. 152, S. 283—303.

Blumenthal u. Jaffé: Ekzem und Idiosynkrasie. S. Karger-Verl. 1933 Berlin.

Bonnerie: Der klinische Wert der Ekzemproben. Zentralblatt 55, S. 363.

Dürr, R.: Die Idiosynkrasie. Schweizer Wochschr. 1921, 937—943, 1049—1050.

Ensbrunner: Salvarsanhautprüfungen. Arch. f. Dermat. 1933 Bd. 168, S. 356—369.

FreiW. u. Mayr u. Halle: Konzentrationstabellen für Ekzemproben. Dermat. Wochschr. Bd. 91, 1930, S. 1111—1115, Nr. 31.

Evers, A.: Intracutanproben bei Allergikern. Deutsche Med. Wochschr. 1932, Nr. 50, S. 1954—1957.

Jaddassohn: Beiträge zum Idiosynkrasieproblem. Klin. Wochschr. 1926, S. 1957—1962.

— Die Toxikodermien. Deutsche Klinik II. 1905, S. 1017.

Kagelmann: Positive Reizversuche bei Salvarsandermatitis. Zentrbl. f. Haut- u. Geschlechtskr. 1926, Bd. 19, H. 5/6, S. 203.

Kerl: Schädigung durch Salvarsan. Handb. f. Haut- u. Geschlechtskr. Bd. 18.

Klander: Klinische Betrachtungen über Allergie in der Dermatologie. Arch. f. Dermat. 1929, Bd. 19, S. 198—225.

Mayer, Rudolf L.: Ueber den Wirkungsmechanismus des Salvarsans. (1699—1763) Klin. Wochschr. 1926.

Moog: Hautfunktionsprüfungen. Verlag G. Fischer, 1927.

Rost: Hautkrankheiten. J. Springer, Berlin 1926.

Sésary, A.: Die Ausübung der Cutanproben. Bull. Soc. franc. Dermat. 42, Nr. 1, 78—82, 1935.

Sérary: Die Wirkung lokaler und innerer Faktoren auf Hautreaktionen. Bull. Soc. franc. Dermat. 42, Nr. 1, S. 106—110, 1935.

Schmegg, Paul: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Hautreaktionen durch die Bäder u. Homeotherapie und ihre Bedeutung für die Homoepathie. Balneologe 1, 459—463 1934.

Schmidt, P. W.: Schmidt: Allergische Hautproben bei Bäckerekzem. Arch. f. Dermat. 1928, S. 247—259.

Schmidt: Erfahrungen mit der Epicutanprobe beim Ekzem. Ztrbl. f. Haut- u. Geschl. Bd. 57, H. 7, S. 482, 1938.

Storm van Leuven: Allergische Krankheiten, Asthma bronchiale und Heufieber. Berlin 1928.

Stühmer: Die praktische Einstellung gegenüber dem Ekzemproblem. Med. Welt 1938, S. 302, Nr. 9.

Stümpke: Ueber willkürliche Sensibilisierung gegen def. substanzen und Pflanzenstoffe beim Tiere. Klin. Wochschr. 1932, Nr. 2, S. 58—63.

— Ueber Salvarsandermat. Med. Klinik 1926, Nr. 4, S. 124.

— Hautkrankheiten und endokrines System. Verlag S. Karger, Berlin, 1934.

Tzanck, A. Abadi, Pautrat et E. Sidi: Hautüberempfindlichkeit und ihre Bewertung. Bull. Soc. franc. Dermat. 42, Nr. 1, 108—114, 1935.,

Urbach: Zur passiven Uebertragung der Ueberempfindlichkeit und zur Desensibilisierung allergischer Krankheiten. Arch. f. Dermat. 1928, S. 550—554.

Arzt-Zieler: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten. Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin Wien 1934, Bd. 1—3.

Zurhelle: Dermatitis, Ekzem und andere Allergosen. Dermat. Ztrbl. Bd. 64, 1932, S. 54—78.

Zündel: Erfahrungen mit Hautfunktionsprüfungen bei 2000 Patienten. Arch. f. Dermat. 1936, S. 435.

Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Verlag J. Springer, Berlin, Jahrgang 1928—1938.

Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Verlag J. Springer, Berlin, 1927.

Lebenslauf

Am 25. September 1911 wurde ich als Sohn des August Helm und dessen Ehefrau Luise geb. Block in Seelze bei Hannover geboren. Nach bestandener Reifeprüfung an der Oberrealschule an der Lutherkirche in Hannover studierte ich Medizin in Innsbruck, Berlin., Freiburg und München. An letzterer Universität bestand ich am 12. Februar 1938 das medizinische Staatsexamen. Nach Ablegung der Praktikantenzeit erhielt ich am 1. März 1939 die Bestallung als Arzt.

Seit dem 1. April 1939 bin ich als Hilfsarzt an der Dermatologischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses tätig.